

Florian Poullenot
David Laharie

Traitement de première ligne des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'avènement des traitements biologiques, au premier rang desquels figurent les anticorps monoclonaux ciblant le TNF α , a ouvert une nouvelle ère dans la prise en charge de ces pathologies. Des études stratégiques ont révolutionné les paradigmes existants et fait apparaître de nouveaux concepts dans la prise en charge thérapeutique initiale.

Ce qui est nouveau

Les immunosuppresseurs (thiopurines et méthotrexate) et les anti-TNF sont utilisés plus fréquemment, plus précocement et plus longtemps au cours des MICI.

L'association d'un anti-TNF et d'un immunosuppresseur est la stratégie thérapeutique la plus efficace. La durée et la tolérance de cette association au long cours restent débattues.

L'azathioprine est associée à un risque accru de lymphome et de cancers cutanés non mélanocytaires.

Dans la colite aiguë grave, après échec d'une corticothérapie intraveineuse, la ciclosporine et l'infliximab sont deux options alternatives à la colectomie de sauvetage.

Le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), dont les deux principales entités sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, a profondément évolué au cours de la dernière décennie. L'objet de cette revue est de faire le point sur les différentes options possibles en traitement de première ligne des MICI, en distinguant les données concernant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Traitement de première ligne dans la maladie de Crohn

Les salicylés et les corticoïdes ont longtemps constitué la base du traitement de la maladie de Crohn, en ne réservant les immuno-suppresseurs conventionnels – thiopurines et méthotrexate – et les biothérapies qu'aux formes réfractaires. Les principales caractéristiques de ces traitements sont résumées dans le tableau 1.

Nouveaux concepts

Les traitements conventionnels (corticoïdes et dérivés salicylés) ont-ils encore une place dans la prise en charge initiale ?

Le bénéfice à administrer des dérivés salicylés, que ce soit l'historique sulfasalazine ou ses dérivés 5-amino-salicylés, en traitement de première ligne de la poussée légère à modérée de la maladie de Crohn demeure controversé. En effet, leur efficacité est ici voisine de celle d'un placebo. Ils peuvent être discutés dans les formes légères mais ne constituent pas un traitement de choix dans la maladie de Crohn en 2014.

Selon les recommandations de l'*European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), les corticoïdes doivent être envisagés en traitement de la poussée inaugurale de la maladie de Crohn ; que

CHU de Bordeaux, hôpital Haut-Lévêque, service d'hépatogastro-entérologie ; université de Bordeaux, laboratoire de bactériologie, 33000 Bordeaux, France.
florian.poullenot@chu-bordeaux.fr
david.laharie@chu-bordeaux.fr

celle-ci soit minime, modérée ou sévère et qu'elle soit localisée ou plus étendue.¹ Le budésonide constitue une alternative à la corticothérapie classique par prednisone ou prednisolone dans les poussées iléales terminales et iléo-coliques droites ; ce corticoïde a moins d'effets systémiques car il est dégradé à 90 % lors du premier passage hépatique, et sa galénique permet une libération maximale au niveau de l'iléon terminal et du côlon droit. La corticothérapie reste donc en 2014 un traitement efficace dans les poussées inaugurales de la maladie de Crohn. Cependant, outre leurs nombreux effets indésirables, les corticoïdes ne permettent pas de cicatrifier les lésions endoscopiques de la maladie et n'ont aucune efficacité en traitement d'entretien. Ils doivent donc rester d'utilisation ponctuelle, en cures courtes de moins de trois mois à visée symptomatique. En cas d'évolution réfractaire, terminologie qui englobe les notions anciennes de cortico-dépendance et de corticorésistance, un recours rapide aux immunosuppresseurs, voire aux biothérapies, doit être envisagé.

Faut-il instaurer précocement un traitement par immunosuppresseurs (thiopurines ou méthotrexate) ?

Les thiopurines que sont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine constituent le traitement immunosuppresseur de fond historique de la maladie de Crohn. L'azathioprine est l'immunosuppresseur dont l'efficacité est la mieux établie dans la maladie de Crohn. Elle permet d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes.² Elle est maintenant proposée de plus en plus tôt et sur des durées de plus en plus longues car son effet est purement suspensif, si bien que la plupart des malades finissent par rechuter après son arrêt.

Le bénéfice à instaurer un traitement par azathioprine dès le début de la maladie a été très récemment étudié à travers deux essais randomisés qui cherchaient à valider cette stratégie. En fait, l'utilisation précoce et généralisée de l'azathioprine ne permet pas un meilleur contrôle clinique de la maladie de Crohn au cours des trois années qui suivent que l'attitude plus prudente qui consiste à ne proposer de traitement immunosuppresseur qu'après une réponse insuffisante aux corticoïdes.^{3,4} Pire, cette approche agressive expose inutilement à l'azathioprine près d'un malade sur trois. En effet, les risques de l'azathioprine ont été mieux appréhendés au cours de la dernière décennie. Ainsi, il a été observé dans une large étude de cohorte française que l'azathioprine était associée à un risque accru de lymphomes et de cancers cutanés non mélanocytaires.⁵ Dans le même temps, il a été démontré que les anti-*Tumor Necrosis Factor α* (anti-TNF) étaient plus efficaces que l'azathioprine, avec un profil de tolérance qui semble, au pire, voisin des immunosuppresseurs conventionnels.

La place de l'azathioprine en traitement précoce se réduit donc comme peau de chagrin. Aujourd'hui, ce traitement est proposé

d'emblée en monothérapie après une poussée inaugurale pour des formes modérées et corticodépendantes de maladie de Crohn chez des malades non compliqués (recommandations ECCO),¹ ou beaucoup plus souvent en association avec les anti-TNF (*v. infra*).

Il existe moins de données concernant le méthotrexate au cours de la maladie de Crohn. Son efficacité semble comparable à celle de l'azathioprine, pour un délai d'action un peu plus rapide et un meilleur profil de tolérance, notamment en termes de risque néoplasique.⁶ En pratique clinique, le méthotrexate est proposé en cas d'échec ou d'intolérance à l'azathioprine et plus souvent en association à un anti-TNF, à l'instar des schémas thérapeutiques proposés en rhumatologie.

Quelles situations justifient un traitement précoce par un anti-TNF ? Faut-il y associer un immunosuppresseur ?

Disponibles depuis le début des années 2000, les anti-TNF ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladie de Crohn. Deux anti-TNF ont démontré leur efficacité en traitement d'induction et en entretien : l'infliximab et l'adalimumab.^{7,8} Ces deux médicaments ont ainsi obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn « *luminale active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré* ». L'infliximab a également l'AMM dans « *la maladie de Crohn active fistulisée n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit* ».

Au-delà de leur bénéfice sur les symptômes des patients, les anti-TNF permettent le sevrage en corticoïdes, la cicatrisation des lésions endoscopiques et pourraient aussi prévenir la survenue des lésions intestinales irréversibles de la maladie de Crohn (sténoses et fistules) et donc réduire la fréquence des résections chirurgicales. Comme leur effet anti-inflammatoire est puissant, leur efficacité est maximale lorsque les lésions ne sont pas encore au stade des complications et est donc inversement corrélée à l'ancienneté de la maladie.

C'est pourquoi l'évolution actuelle tend vers des traitements par anti-TNF plus précoces et plus prolongés. En pratique, ces médicaments sont proposés d'emblée en cas de poussées inaugurales étendues, sévères et/ou compliquées de fistules ano-périnéales (recommandations ECCO).¹ En cas d'évolution réfractaire sous corticoïdes, les anti-TNF sont plus efficaces que les immunosuppresseurs conventionnels – cette démonstration n'a été faite à ce jour qu'avec l'infliximab et l'azathioprine – et sont donc de plus en plus largement utilisés. En fait, c'est l'association entre un anti-TNF et un immunosuppresseur qui constitue la stratégie thérapeutique la plus efficace, comme l'a démontré l'essai SONIC.⁹ Le recours à une telle bithérapie soulève

TABLEAU 1

Caractéristiques des traitements employés dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales

Classe thérapeutique	Mode d'administration, DCI (noms commerciaux), posologie	Effets indésirables	Précautions d'emploi
Corticoïdes	- Voie orale ; prednisone (Cortancyl), prednisolone (Solupred) ; de 40 mg/j jusqu'à 0,8 à 1 g/kg/j en 1 prise - Voie intraveineuse ; méthylprednisolone (Solumedrol) ; de 0,8 à 1 g/kg/j en 1 injection quotidienne - Voie orale avec libération iléo-cæcale ; budésonide (Entocort, Mikicort) ; 9 mg/j en 1 prise quotidienne - Voie rectale ; bétaméthasone (Betnesol) ; 5 mg/100 mL ; 1 fois par jour	Syndrome cushingoïde Signes neuropsychiques Effets cosmétiques Diabète, hypertension artérielle Ostéoporose Effets oculaires Risque infectieux	Supplémentation vitamino-calcaïque Mesure initiale de la densité minérale osseuse Supplémentation potassique optionnelle
Dérivés salicylés	- Voie orale ; mésalazine (Pentasa, Rowasa, Fivasa) ; de 2 à 4 g/j en 1 ou 2 prises quotidiennes - Voie rectale (suppositoires et lavements) ; mésalazine, p-aminosalicylate de sodium (Quadrasa) ; 1 à 2 fois par jour	Hypersensibilité (fièvre, céphalées) Néphrites tubulo-interstitielles Pancréatite aiguë Pneumopathie interstitielle Péricardite, myocardite	Évaluation de la fonction rénale 2 fois par an
Méthotrexate	Voie injectable (sous-cutanée ou intramusculaire) ; méthotrexate (Metoject, Ledertrexate) ; 25 mg/semaine en 1 fois	Intolérance digestive Stomatite Céphalées, asthénie Pneumopathie interstitielle Élévation des transaminases	Contraception +++ (téatogénicité) Prise de folates 24 heures après l'injection Marqueurs non invasifs de fibrose hépatique Radiographie pulmonaire si toux
Thiopurines	- Voie orale ; azathioprine (Imurel) ; 2,5 mg/kg/j en 1 prise quotidienne - Voie orale ; 6-mercaptopurine (Purinethol) ; de 1 à 1,5 mg/kg/j en 1 prise quotidienne	Hématologie : neutropénie, lymphopénie Intolérance digestive Réaction immuno-allergique (pancréatite aiguë) Élévation des transaminases Infections opportunistes (EBV, CMV) Élévation du risque de lymphome et de cancer cutané non mélanocytaire	Surveillance régulière de l'hémogramme et des transaminases Recherche d'un déficit en TPMT pour prévenir les complications hématologiques Consultation dermatologique annuelle
Anti-TNF	- Voie intraveineuse ; infliximab (Remicade) ; induction aux semaines S0, S2 et S6 à la dose de 5 mg/kg puis une perfusion de 5 mg/kg toutes les 8 semaines - Voie sous-cutanée ; adalimumab (Humira) ; induction à S0 à 160 mg et 80 mg à S2 puis entretien à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines - Voie sous-cutanée ; golimumab (Simponi) ; induction à 200 mg puis 100 mg à S2 puis 50 mg toutes les 4 semaines (ou 100 mg si poids > à 80 kg)	Réactions allergiques aux perfusions et locale au site d'injection Infections opportunistes (bactériennes, fongiques, virales) Effets dermatologiques et rhumatologiques paradoxaux Possible élévation du risque de mélanome	Bilan préthérapeutique +++ : sepsis, QuantiFERON, radiographie pulmonaire, sérologies VIH, VHB, VHC Contre-indiqué si antécédent de cancer de moins de 5 ans Vérification du statut vaccinal

CMV : cytomégalovirus ; DCI : dénomination commune internationale ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; TNF : *Tumor Necrosis Factor* ; TPMP : thiopurine-méthyl-transférase ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

aujourd'hui de nombreuses questions sur sa durée et sa tolérance au long cours, si bien que cette approche doit être réservée aux patients dont l'évolution risque d'être la plus péjorative.

La chirurgie d'emblée garde-t-elle une place à l'ère des anti-TNF ?

Près de 20 % des maladies de Crohn sont diagnostiquées par une complication inaugurale à type d'occlusion, d'abcès intra-abdominal ou de fistule qui conduisent alors volontiers à une prise en charge chirurgicale d'emblée, à la fois à visée diagnostique et thérapeutique, surtout lorsque l'atteinte est iléale, segmentaire et courte.

Stratégie thérapeutique initiale : approche graduée ou traitement maximal d'emblée ?

En l'absence d'avantage démontré à débiter précocement un traitement immunosuppresseur conventionnel, deux grandes options stratégiques initiales sont envisageables au cours de la maladie de Crohn :

- une stratégie ascendante, appelée *step up* par les Anglo-Saxons, qui débute par une corticothérapie suivie d'une escalade thérapeutique progressive en cas d'échec, en passant aux immunosuppresseurs et en fin de compte aux anti-TNF. Cette approche attentiste est souvent mieux acceptée par les malades. Elle présente aussi un bon rapport coût-efficacité. Cependant, l'introduction tardive des traitements les plus efficaces pour les formes les plus sévères n'est sans doute pas la plus adaptée pour éviter la destruction intestinale et le recours à la chirurgie ;

- une stratégie thérapeutique maximale faisant proposer d'emblée les médicaments les plus efficaces, à savoir la combinaison anti-TNF et immunosuppresseur, suivie d'une éventuelle désescalade thérapeutique une fois obtenue une rémission profonde de la maladie, à la fois clinique, biologique et endoscopique. Cette approche pourrait ainsi modifier l'histoire naturelle de la maladie de Crohn. En contrepartie, une telle stratégie conduirait certainement à surtraiter des malades au prix d'une immunosuppression multiple et prolongée pouvant favoriser la survenue de complications infectieuses, voire néoplasiques, et en augmentant les coûts directs de traitement pour la communauté.

Et en pratique clinique ?

En 2014, la stratégie thérapeutique initiale au cours de la maladie de Crohn est habituellement une approche ascendante rapide qui prend en compte la gravité de la maladie et les facteurs de risque du patient. Un algorithme thérapeutique (fig. 1)¹⁰ pourrait ainsi être proposé après le diagnostic de maladie de Crohn : corticothérapie seule pour les formes légères ; association corticothérapie et immunosuppresseur dans les formes modérées sans facteur de mauvais pronostic et sans complications ; traitement par anti-TNF avec ou sans immunosuppresseur d'emblée dans les formes sévères ou modérées avec des facteurs de mauvais pronostic et/ou une destruction intestinale avérée et/ou des lésions ano-périnéales. C'est ensuite un suivi régulier du patient, non seulement clinique mais aussi sur la foi

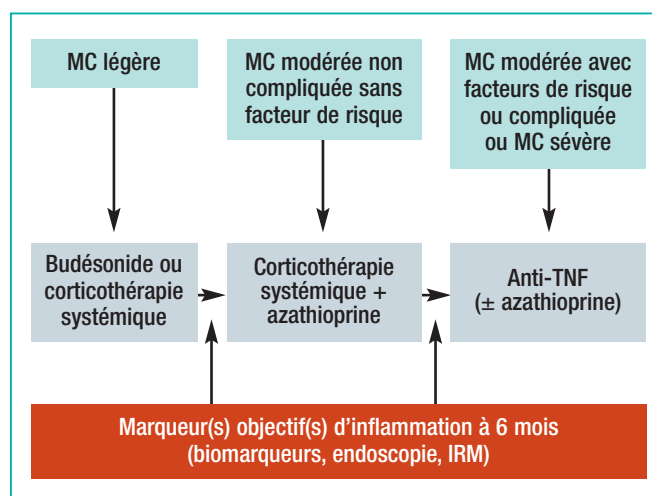


FIGURE 1 Proposition d'un algorithme de traitement de la maladie de Crohn.

MC : maladie de Crohn ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TNF : Tumor Necrosis Factor. D'après la réf. 10.

d'arguments objectifs d'activité inflammatoire (biomarqueurs, endoscopie et imagerie par résonance magnétique) que l'option thérapeutique initialement choisie peut et doit être ajustée le cas échéant.

Traitement de première ligne de la rectocolite hémorragique

Formes légères à modérées

Salicylés et corticoïdes sont-ils toujours les piliers du traitement de la rectocolite hémorragique ?

L'efficacité des salicylés en traitement de la rectocolite hémorragique est démontrée depuis environ 50 ans. Par voie orale, ils demeurent le traitement de référence d'attaque des poussées légères de la maladie et constituent le traitement de fond pour la maintenir en rémission.¹¹ Dans les études en population, ils suffisent à eux seuls à contrôler près de la moitié des malades. Pour les formes distales, les salicylés peuvent être administrés par voie locale (suppositoires ou lavements). Les recommandations d'utilisation (selon l'ECCO)¹² des dérivés salicylés dans la rectocolite hémorragique légère à modérée sont résumées dans le tableau 2.

Les corticoïdes conservent également un rôle important en traitement des poussées de rectocolite hémorragique ne répondant pas aux salicylés (recommandations de l'ECCO)¹² et des formes sévères, qu'elles nécessitent une hospitalisation (*cf. infra*) ou pas. Leur administration peut également être envisagée par voie locale dans les rectites, avec une efficacité inférieure à celle des salicylés.

Immunosuppresseurs et anti-TNF ont-ils une place dans le traitement précoce de la rectocolite hémorragique ?

Les immunosuppresseurs constituent le traitement d'entretien

TABLEAU 2

Traitement des formes légères à modérées de rectocolite hémorragique

Extension de la maladie	Traitement d'induction	Traitement d'entretien (recommandé dans toutes les situations)
Rectite	– 5-ASA 1 g, 1 fois par jour en suppositoire – Si extension au-delà de la charnière : 5-ASA lavements, 1 g ; 1 fois par jour – Optimisation possible avec adjonction de salicylés oraux et/ou lavements de corticoïdes – Si échec* : changement de ligne thérapeutique (immunosuppresseurs ou anti-TNF)	– Suppositoire 5-ASA, 3 fois par semaine – Association avec un salicylé oral seulement en deuxième ligne (dose minimale efficace d'au moins 1,2 g/j)
Colite gauche	– Lavements de 5-ASA, 1 g ; 1 fois par jour – En association à des dérivés salicylés oraux (2-4 g/j) en 1 ou 2 prises quotidiennes – Si échec* : corticothérapie orale	– Traitement salicylé oral en 1 prise quotidienne (> 1,2 g/j) – Association avec un traitement topique possible (3 fois par semaine)
Pancolite	– Dérivés salicylés oraux (2-4 g/j) en 1 ou 2 prises quotidiennes – Association avec traitement topique par 5-ASA recommandée (suppositoire ou lavement) – Si échec* : corticothérapie orale	– Traitement salicylé oral en 1 prise quotidienne (> 1,2 g/j) – Association avec un traitement topique possible (3 fois par semaine)

Adapté à partir des recommandations de l'*European Crohn's and colitis organisation*, d'après la réf. 12.

* En cas d'échec au traitement salicylé ou avant tout changement de ligne thérapeutique, une colite infectieuse et un problème d'observance doivent être éliminés.

5-ASA : dérivés acides 5-amino-salicylés ; TNF : *Tumor Necrosis Factor*.

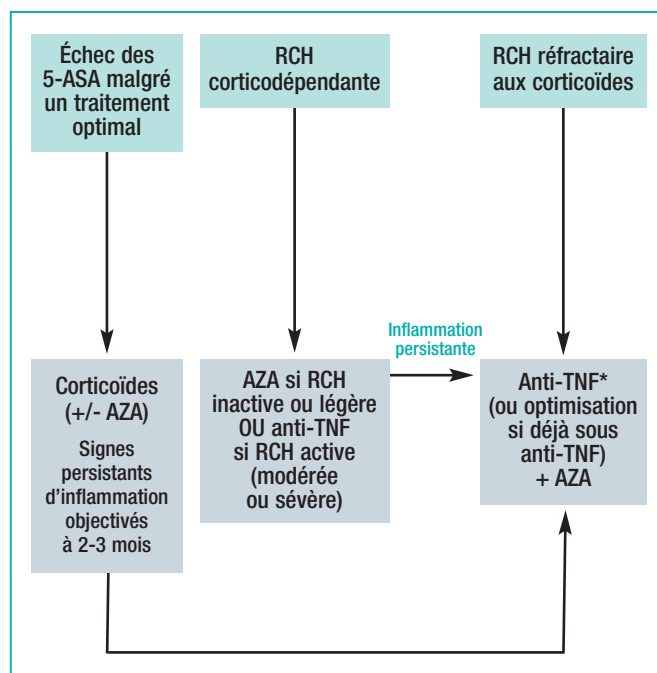


FIGURE 2 Proposition d'un algorithme de traitement de la rectocolite hémorragique.

RCH : rectocolite hémorragique ; 5-ASA : dérivés acides 5-amino-salicylés ; AZA : azathioprine ; TNF : *Tumor Necrosis Factor*. D'après la réf. 15.

de la rectocolite hémorragique quand les salicylés ont échoué ou sont mal tolérés. Leur intérêt en traitement initial est donc limité et leur place en utilisation précoce est bien moindre que dans la maladie de Crohn. Pour le moment, seule l'azathioprine a fait la preuve de son efficacité dans la rectocolite hémorragique. Le méthotrexate a été peu évalué dans la rectocolite, et son efficacité n'est pas établie dans cette affection.

Trois anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab) ont obtenu l'AMM en traitement de la « *rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué* ». Ils n'ont donc aucune indication en première ligne dans les formes légères et modérées. Leur place est réservée aux malades corticorésistants ou après un échec des immunosuppresseurs (recommandations ECCO).¹²

Colite aiguë grave

Une poussée sévère de rectocolite hémorragique, également appelée colite aiguë grave, survient chez environ un quart des malades et est volontiers inaugurale. Il s'agit d'une urgence thérapeutique qui peut engager le pronostic vital du patient. Son diagnostic repose sur les classiques critères de Truelove et Witts qui sont des critères cliniques et biologiques simples. En résumé, toute poussée de rectocolite hémorragique avec au

moins 6 émissions de selles par 24 heures associées à des signes généraux et/ou des anomalies biologiques (anémie, syndrome inflammatoire, hypoalbuminémie) doit être considérée comme une colite aiguë grave et relève d'une hospitalisation.

Après s'être assuré de l'absence de surinfection par un micro-organisme, notamment par *Clostridium difficile*, la corticothérapie intraveineuse est le traitement de première intention de la colite aiguë grave dans l'objectif d'obtenir une rémission clinique en moins d'une semaine. En l'absence d'amélioration suffisante, deux options sont possibles : la colectomie de sauvetage ou un traitement médical de deuxième ligne par ciclosporine intraveineuse ou infliximab. Lorsqu'ils sont associés à l'azathioprine, chacun de ces deux médicaments a une efficacité remarquable et permet d'obtenir une rémission dans la semaine dans plus de 80 % des cas.¹³ Récemment, un essai thérapeutique stratégique n'a pas permis d'identifier de différence d'efficacité à court et moyen terme entre la ciclosporine et l'infliximab.¹⁴

Et en pratique clinique ?

Les dérivés salicylés restent la pierre angulaire du traitement de la rectocolite hémorragique légère à modérée. En cas d'échec (fig. 2),¹⁵ une corticothérapie doit être envisagée en première intention. Une évolution réfractaire, vers la corticodépendance ou la corticorésistance, doit ensuite faire discuter rapidement l'introduction d'un immunosuppresseur puis d'un anti-TNF, éventuellement en association avec un immunosuppresseur. La colite aiguë grave constitue une situation à part, nécessitant une hospitalisation en urgence en milieu spécialisé, une corticothérapie intraveineuse et, en cas d'échec, la discussion entre la chirurgie ou un traitement médical de deuxième ligne par ciclosporine ou infliximab.

Conclusion

Le traitement de première ligne des MICI s'est considérablement modifié ces dernières années. Il tend vers une instauration de plus en plus précoce des immunosuppresseurs et des anti-TNF en tenant compte de la sévérité de la maladie, de facteurs évolutifs péjoratifs qui sont encore mal connus et de marqueurs objectifs d'inflammation. L'objectif des traitements devrait être *in fine* de modifier le cours évolutif de ces pathologies. L'avènement des anti-TNF a profondément modifié la stratégie thérapeutique. Si les données rassurantes s'accumulent, il persiste des interrogations sur la durée et la tolérance à long terme de ces nouveaux médicaments. Les décisions d'instauration de traitement devenant de plus en plus complexes, la présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire devrait se généraliser dans les années à venir, ce d'autant plus que plusieurs nouveaux anticorps monoclonaux seront disponibles dans les mois et années à venir, à commencer par un anti-intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$, le védolizumab (Entyvio), qui sera commercialisé courant 2015. •

POUR LA PRATIQUE

- » Les corticoïdes demeurent un traitement efficace des poussées inaugurales de la maladie de Crohn.
- » Les thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine) conservent une place en monothérapie comme traitement de fond des formes modérées et corticodépendantes de la maladie de Crohn chez des malades non compliqués.
- » Un traitement par anti-TNF (+/- immunosuppresseurs) est envisageable d'emblée dans la maladie de Crohn pour des formes sévères, des atteintes ano-périnéales complexes ou des maladies modérées ayant des facteurs de mauvais pronostic.
- » Les dérivés salicylés constituent la base du traitement de la rectocolite hémorragique légère à modérée.
- » Dans les formes modérées à sévères de rectocolite hémorragique, une corticothérapie doit être proposée après échec des dérivés salicylés. En cas d'évolution réfractaire, l'introduction d'un traitement par thiopurines puis par anti-TNF doit être envisagée.
- » La colite aiguë grave de la rectocolite hémorragique constitue une urgence vitale nécessitant une hospitalisation en milieu spécialisé et une prise en charge pouvant conduire à la colectomie en urgence.

RÉSUMÉ Traitement de première ligne des MICI

L'avènement des anti-TNF et l'émergence de nouveaux concepts thérapeutiques au cours de la dernière décennie ont bouleversé le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), en particulier à la phase précoce. Les dérivés salicylés restent le traitement de base de la rectocolite hémorragique mais sont peu efficaces dans la maladie de Crohn. Au stade initial, la prise en charge repose actuellement sur une approche thérapeutique ascendante rapide qui permet d'instaurer précocement un traitement immunosuppresseur (thiopurines ou méthotrexate), voire un traitement par anti-TNF en présence de critères de gravité ou d'évolution péjorative. Certaines situations (formes sévères, étendues, compliquées) justifient même le recours d'emblée au traitement le plus efficace, à savoir l'association anti-TNF et immunosuppresseur. Dans tous les cas, c'est par un suivi rapproché, tenant compte à la fois de critères cliniques et des marqueurs objectifs d'inflammation (endoscopie, imagerie, biomarqueurs) que le traitement pourra être ajusté au cas par cas et prendre ainsi en compte l'extrême diversité de situations pouvant être observées au cours des MICI.

SUMMARY First line therapy of inflammatory bowel disease

During the last decade, anti-TNF agents and emergence of new therapeutic concepts have dramatically changed inflammatory bowel disease (IBD) management, especially at their early phase. Salicylates remain the therapeutic basis in ulcerative colitis while their efficacy in Crohn's disease has not been confirmed. A rapid step-up approach is considered for managing IBD at early phase providing early immunomodulators – such as immunosuppressant and anti-TNF – in case of poor disease course. Some specific situations (severe, extended or complicated forms) require the most efficient first-line therapy that is combination between anti-TNF and immunosuppressant. A close follow-up not only based on clinical symptoms, but also on objective inflammatory tools (endoscopy, cross-sectional imaging, biomarkers), is needed to adjust medical therapy rapidly in order to prevent complications and surgery.

F. Poullenot déclare des interventions ponctuelles pour le laboratoire Abbvie et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par MSD et Takeda.
D. Laharie déclare des interventions ponctuelles pour Abbvie, Ferring, MSD, Norgine, Takeda et Vifor Pharma; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Ferring, MSD, Norgine, Takeda et Vifor Pharma.

RÉFÉRENCES

1. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
2. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-8.
3. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al.; Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758-65.
4. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, et al.; AZTEC Study Group. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:766-74.
5. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al.; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.
6. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627-32.
7. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
8. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
9. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
10. Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:345-51.
11. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2012;10:CD000543.
12. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965-90.
13. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
14. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al.; Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1909-15.
15. Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Rutgeerts P, Reinisch W. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis -- past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:855-66.

BON DE COMMANDE

à renvoyer sans affranchir avec votre règlement à : Global Média Santé

Service abonnements - Libre réponse n° 63052 - 92219 Saint-Cloud Cedex.

Données pour exercer,
les dernières données scientifiques
internationales pour vous aider dans votre pratique

Je complète les informations me concernant : ☐ M. ☐ Mme

Nom : _____ Prénom : _____

N° : _____ Rue : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Tél. : _____

E-mail : _____

Spécialité : _____



24,70 €
Frais de port compris

Je règle par :

- ☐ chèque à l'ordre de Global Média Santé
☐ carte bancaire (sauf American Express)

N° _____

Expire fin :

Merci d'inscrire les 3 derniers chiffres figurant au dos de votre carte bancaire _____

Date et signature obligatoires

Offre valable jusqu'au 31/12/2014.



Conformément à la loi Informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification pour les informations vous concernant, que vous pouvez exercer librement auprès de Global Média Santé- service abonnements - 314, bureaux de la colline - 92213 Saint-Cloud cedex.